



#4

PATENT  
4367-0101P

## THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: OCHIAI et al. Conf.: 9100  
Appl. No.: 10/091,559 Group: 1615  
Filed: March 7, 2002 Examiner: UNASSIGNED  
For: METHOD OF MANUFACTURING DRUG GRANULES,  
THE DRUG GRANULES AND PHARMACEUTICAL  
PREPARATION CONTAINING THE DRUG  
GRANULES

LETTER

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

June 4, 2002

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2001-064056	March 7, 2001

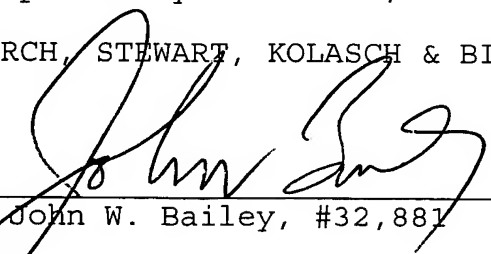
A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

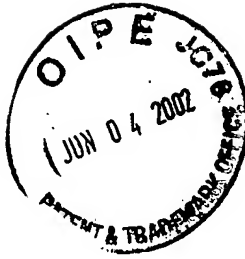
BIRCH, STEWART, KOLASCH &amp; BIRCH, LLP

By

  
John W. Bailey, #32,881

JWB/end  
4367-0101P  
Attachment

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000



日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

OCHIAI et al  
Appl. No. 10/091, E  
Filed March 7, 2001  
Docket No. 4367-0101P  
Birch, Stewart, Kolusch  
& Birch, LLP  
(703) 205-8000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office

出願年月日

Date of Application:

2001年 3月 7日

出願番号

Application Number:

特願2001-064056

[ST.10/C]:

[JP2001-064056]

出願人

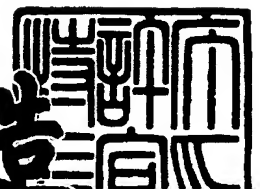
Applicant(s):

住友製薬株式会社

2002年 3月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



【書類名】 特許願  
【整理番号】 A4597  
【提出日】 平成13年 3月 7日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/16  
A61K 9/52  
A61K 9/22  
A61K 9/48

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 住友製薬株式会社  
社内

【氏名】 落合 康

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 住友製薬株式会社  
社内

【氏名】 脇坂 孝治

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712367

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物顆粒の製造方法、および薬物顆粒、ならびにそれを用いた医薬製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することを特徴とする薬物顆粒の製造方法。

【請求項 2】 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られたものである薬物顆粒。

【請求項 3】 粒子径が 0. 0 5 m m ~ 1. 5 m m である請求項 2 に記載の薬物顆粒。

【請求項 4】 請求項 2 または 3 に記載の薬物顆粒と、製剤的に許容される添加剤を含有する医薬製剤。

【請求項 5】 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られた薬物顆粒を、放出制御被膜剤にてコーティングしてなることを特徴とするコーティング顆粒。

【請求項 6】 前記放出制御被膜剤が、徐放性または腸溶性の被膜剤であることを特徴とする請求項 5 に記載のコーティング顆粒。

【請求項 7】 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒して薬物顆粒を得る工程と、

該薬物顆粒を放出制御被膜剤にてコートする工程とを含むコーティング顆粒の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒

でコートしてなるコーティング顆粒およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に薬物含量の高い経口用の通常の製剤では、嵩高く服用しにくいという問題がある。水溶性の低い薬物については、十分薬効を確保するために溶解速度を向上させる等の製剤的工夫が必要となり、小型化することは困難である。一方、水溶性の高い薬物については、少量の賦形剤等を添加して打錠したり、薬物の単結晶をそのままカプセルに充填したり、分包して顆粒剤とすることが行われる。しかしながら、錠剤を製造するためには、なんらかの添加剤が必要であるが、薬物によっては安定性上他の物質を配合できないこともある。このような場合、薬物の単結晶をそのままカプセルに充填したり、そのまま顆粒剤や散剤とすることになるが、薬物単結晶を用いるため流動性が低く、カプセル充填や分包顆粒剤とする場合に充填量のばらつきが生じて含量均一性が確保できなかったり、また充填することができない場合がある。また、ビン等の包装にした場合にも計量スプーン等での簡便な計量ができない場合がある。

【0003】

一般に水易溶性薬物の錠剤またはカプセル剤が経口投与された場合、その薬物

よって、服用が難しい時間帯を避けて薬剤を事前に投与できたり、消化管の吸収部位、病巣へのターゲティングが可能となった。このことにより、副作用を低減させながら効果的な薬物治療が可能となり、さらには投与回数を減らして患者のQOL (Quality of Life) の改善、コンプライアンスの改善による薬物治療の確実性の向上が達成できた。

## 【0005】

しかし、上述したような経口投与製剤技術を水易溶性薬物に適用することは容易ではない。これらの薬物放出の制御には、多くの場合、種々のポリマー等を組み合わせたポリマーマトリックスや、種々のポリマー等によるフィルムコーティングを利用している。しかし、上記ポリマーマトリックスの場合、通常使用される放出制御基材の量では、非常に水溶性の高い薬物に対しては適切な薬物放出速度の制御が困難であった。そのために放出制御基材の量が増え、製剤が嵩高くなる、または巨大化するという問題があった。また、上記フィルムコーティングの場合には、モノユニット型であるがために投与後のコーティング被膜のバーストは重大な副作用につながったり、薬物を有効的に使用できなくなるため疾患によっては生命に影響を及ぼしかねないリスクがあった。

## 【0006】

そこで、種々のポリマー等のコーティングによる薬物放出制御は、マルチプルユニット型がより優れていると考えられている。しかしこのマルチプルユニット型の放出制御についても、水易溶性薬物の場合は所望の溶出パターンを得ようとすると放出制御被膜剤の量が増えるため、放出制御被膜剤以外の添加剤を減量することで製剤の大型化を抑える試みがある。例えば水易溶性薬物の単結晶に直接コーティングするといったことが報告されているが、単結晶をそのまま用いると、その形状に由来する大きな表面積の問題から、結局は所望の放出制御を得ることができない。所望の放出制御を得るためには、放出制御被膜剤を増量せねばならず、製剤の大型化の抑制は十分には達し得なかった。特に高齢者に経口投与する場合には、剤の大きさ等が問題となる場合がある。医療の現場ではこのような問題を解決した経口用の医薬製剤が望まれていた。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有し、含量均一性が良好で安定性に優れた医薬製剤を提供することである。さらに本発明の目的は、薬物放出制御に優れた医薬製剤を従来よりも小型化できる薬物顆粒、およびその製造方法を提供することである。また本発明の目的は、水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有する含量均一性および安定性に優れた薬物顆粒を用いたコーティング顆粒およびその製造方法を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討したところ、生理不活性物質である核剤を使用せず水易溶性薬物の結晶に、結合性物質を用いることなく該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒すると、高濃度に薬物を含有しかつ所望の薬物放出性を有する医薬製剤を実現できる薬物顆粒を得ることができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0009】

即ち、本発明は、

- (1) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られたものである薬物顆粒；
- (2) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が5% (W/W) 以上である上記(1)記載の薬物顆粒；

(3) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が10% (W/W) 以上である上記(1)



(7) 粒子径が0.3 mm～1 mmである上記(1)～(4)のうちのいずれかに記載の薬物顆粒；

(8) 粒子径が0.5 mm～0.9 mmである上記(1)～(4)のうちのいずれかに記載の薬物顆粒；

(9) 粒子径が0.1 mm～0.5 mmである上記(1)～(4)のうちのいずれかに記載の薬物顆粒；

(10) 粒子径が0.2 mm～0.4 mmである上記(1)～(4)のうちのいずれかに記載の薬物顆粒；

(11) 水易溶性薬物が、N，N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-(2-フェニルエチル)イミドジカルボニミジックジアミド、(1-ヒドロキシエチリデン)ビス-フオスフォネート、(4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン)ビス-フオスフォネート、(ジクロロメチレン)ビス-フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラル、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、塩酸アルプレノール、塩酸インデノロール、塩酸オクスプレノール、塩酸ベラパミル、酢酸フレカイニド、酒石酸メトプロロール、塩酸ジルチア

ゼム、塩酸プロプラノロール、カプトプリル、塩酸パパベリン、フェノバルビタールナトリウム、塩酸クロミプラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ノスカピン、塩酸ヒドロコタルニン、d 1-塩酸メチルエフェドリン、クエン酸ペントキシベリン、硫酸オルシブレナリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、グアヤコールスルホン酸カリウム、塩酸ピリドキシン、塩酸フルスルチアミン、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、塩酸ペチジン、ロキソプロフェンナトリウム、シアナミド、臭化ピリドスチグミン、硫酸第一鉄、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（１）記載の薬物顆粒；

（１２）水易溶性薬物が、N，N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-（２-フェニルエチル）イミドジカルボニミジックジアミド、（１-ヒドロキシエチリデン）ビス-フオスフォネート、（４-アミノ-１-ヒドロキシブチリデン）ビス-フオスフォネート、（ジクロロメチレン）ビス-フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラール、塩酸アセブトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（１）記載の薬物

顆粒；

(13) 水易溶性薬物が、N，N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、またはそれらの医薬上許容される塩である上記(1)記載の薬物顆粒；

【0010】

(14) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られた薬物顆粒を、徐放性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒；

(15) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が5% (W/W) 以上である上記(14)記載のコーティング顆粒；

(16) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が10% (W/W) 以上である上記(14)記載のコーティング顆粒；

(17) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が20% (W/W) 以上である上記(14)記載のコーティング顆粒；

(18) 薬物顆粒の粒子径が0.05mm～1.5mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(19) 薬物顆粒の粒子径が0.1mm～1mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(20) 薬物顆粒の粒子径が0.3mm～1mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(21) 薬物顆粒の粒子径が0.5mm～0.9mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(22) 薬物顆粒の粒子径が0.1mm～0.5mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(23) 薬物顆粒の粒子径が0.2mm～0.4mmである上記(14)～(17)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(24) カプセル剤用である上記(18)、(19)、(20)または(21)記載のコーティング顆粒；

ング顆粒；

(26) 水易溶性薬物が、N，N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-(2-フェニルエチル)イミドジカルボニミジックジアミド、(1-ヒドロキシエチリデン)ビス-フオスフォネート、(4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン)ビス-フオスフォネート、(ジクロロメチレン)ビス-フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラル、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、塩酸アルプレノール、塩酸インデノロール、塩酸オクスプレノール、塩酸ベラパミル、酢酸フレカイニド、酒石酸メトプロロール、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、カプトプリル、塩酸パパベリン、フェノバルビタールナトリウム、塩酸クロミプラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ノスカピン、塩酸ヒドロコタルニン、d1-塩酸メチルエフェドリン、クエン酸ペントキシベリン、硫酸オルシプレナリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、グアヤコールスルホン

ド、臭化ピリドスチグミン、硫酸第一鉄、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（14）記載のコーティング顆粒；

（27）水易溶性薬物が、N，N－ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N－ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N－（2－フェニルエチル）イミドジカルボニミジックジアミド、（1－ヒドロキシエチリデン）ビス－フオスフォネート、（4－アミノ－1－ヒドロキシブチリデン）ビス－フオスフォネート、（ジクロロメチレン）ビス－フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラル、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（14）記載のコーティング顆粒；

（28）水易溶性薬物が、N，N－ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N－ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（14）記載のコーティング顆粒；

（29）徐放性被膜剤が、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体、水不溶性アクリル酸系ポリマーおよびワックスのうちから選ばれる1種または2種以上である上記（14）～（24）、（26）～（28）のうちのいずれか

に記載のコーティング顆粒；

(30) 徐放性被膜剤が、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、グリセリン脂肪酸エステル、パラフィン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのうちから選ばれる1種または2種以上である上記(14)～(24)、(26)～(28)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(31) 徐放性被膜剤が、アクアコート（登録商標；旭化成工業（株）製）、オイドラギットRS30D（登録商標；ローム社製）、オイドラギットNE30D（登録商標；ローム社製）、オイドラギットRL30D（登録商標；ローム社製）、エトセル（登録商標；ダウケミカル社製）、DAC（登録商標；イーストマンコダック社製）、AQOAT HF（登録商標；信越化学社製）、AQOAT HG（登録商標；信越化学社製）、オイドラギットRS100（登録商標；ローム社製）およびオイドラギットRL100（登録商標；ローム社製）のうちから選ばれる1種または2種以上である上記(14)～(24)、(26)～(28)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(32) 薬物顆粒に対する徐放性被膜剤の量が5% (W/W) ～100% (W/W) である上記(14)～(24)、(26)～(28)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(33) 薬物顆粒に対する徐放性被膜剤の量が10% (W/W) ～50% (W/W) である上記(14)～(24)、(26)～(28)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(34) 薬物顆粒に対する徐放性被膜剤の量が10% (W/W) ～35% (W/W) である上記(14)～(24)、(26)～(28)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

【0011】

(35) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒す

ること得られた薬物顆粒を、徐放性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(36) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒すること得られた薬物顆粒を、徐放性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤と、賦形剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(37) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒すること得られた薬物顆粒を、徐放性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤と、賦形剤と、崩壊剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(38) 打錠硬度が、5 kg ~ 30 kg である上記 (35)、(36) または (37) 記載の経口用錠剤；

【 0 0 1 2 】

(39) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒すること得られた薬物顆粒を、腸溶性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒；

(40) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が 5 % (W/W) 以上である上記 (39) 記載のコーティング顆粒；

(41) 水易溶性薬物の水に対する溶解度が 10 % (W/W) 以上である上記

(47) 薬物顆粒の粒子径が0.1mm～0.5mmである上記(39)～(42)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(48) 薬物顆粒の粒子径が0.2mm～0.4mmである上記(39)～(42)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(49) カプセル剤用である上記(43)、(44)、(45)または(46)記載のコーティング顆粒；

(50) 錠剤用である上記(44)、(47)または(48)記載のコーティング顆粒；

(51) 水易溶性薬物が、N,N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-(2-フェニルエチル)イミドジカルボニミジックジアミド、(1-ヒドロキシエチリデン)ビス-フオスフォネート、(4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン)ビス-フオスフォネート、(ジクロロメチレン)ビス-フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラル、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、塩酸アルプレノール、塩酸インデノロール、塩酸オクスプレノール、塩酸ベラパミル、酢酸フレカイニド、酒石酸メトプロロール、塩酸ジルチア



ゼム、塩酸プロプラノロール、カプトプリル、塩酸パパベリン、フェノバルビタールナトリウム、塩酸クロミプラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ノスカピン、塩酸ヒドロコタルニン、d 1-塩酸メチルエフェドリン、クエン酸ペントキシベリン、硫酸オルシブレナリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、グアヤコールスルホン酸カリウム、塩酸ピリドキシン、塩酸フルスルチアミン、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、塩酸ペチジン、ロキソプロフェンナトリウム、シアナミド、臭化ピリドスチグミン、硫酸第一鉄、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（39）記載のコートティング顆粒；

（52）水易溶性薬物が、N，N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-（2-フェニルエチル）イミドジカルボニミジックジアミド、（1-ヒドロキシエチリデン）ビス-フオスフォネート、（4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン）ビス-フオスフォネート、（ジクロロメチレン）ビス-フオスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラル、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボノキサート、マンデル酸ヘキサミン、またはそれらの医薬上許容される塩である上記（39）記載のコ

ーティング顆粒；

(53) 水易溶性薬物が、N、N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、またはそれらの医薬上許容される塩である上記(39)記載のコーティング顆粒；

(54) 腸溶性被膜剤が、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性ビニル誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマー、セラックおよびワックスのうちから選ばれる1種または2種以上である上記(39)～(49)、(51)～(53)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(55) 腸溶性被膜剤が、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーSおよびトウモロコシタンパク質のうちから選ばれる1種または2種以上である上記(39)～(49)、(51)～(53)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

記載のコーティング顆粒；

(58) 薬物顆粒に対する腸溶性被膜剤の量が10% (W/W) ~ 50% (W/W) である上記(39) ~ (49)、(51) ~ (53)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

(59) 薬物顆粒に対する腸溶性被膜剤の量が20% (W/W) ~ 40% (W/W) である上記(39) ~ (49)、(51) ~ (53)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒；

【0013】

(60) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られた薬物顆粒を、腸溶性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(61) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られた薬物顆粒を、腸溶性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤と、賦形剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(62) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することで得られた薬物顆粒を、腸溶性被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒と、滑沢剤と、賦形剤と、崩壊剤とからなる成分を打錠した経口用錠剤；

(63) 打錠硬度が、5 kg ~ 30 kg である上記(60)、(61)または(62)記載の経口用錠剤；

【0014】

(64) 上記(1) ~ (13)のいずれかに記載の薬物顆粒と、製剤的に許容される添加剤を含有する医薬製剤；

(65) 上記(14) ~ (34)、(39) ~ (59)のうちのいずれかに記載のコーティング顆粒と、製剤的に許容される添加剤を含有する医薬製剤；

【0015】

(66) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒することを特徴とする薬物顆粒の製造方法；

(67) 水易溶性薬物の溶液を散布する量が、薬物固形分で水易溶性薬物の結

晶に対して2倍量～3000倍量である上記(66)に記載の薬物顆粒の製造方法；

(68) 水易溶性薬物の溶液の濃度が5% (W/W) ～50% (W/W) である上記(66)または(67)に記載の薬物顆粒の製造方法；

(69) 水易溶性薬物の溶液の濃度が10% (W/W) ～50% (W/W) である上記(68)に記載の薬物顆粒の製造方法；

(70) 水易溶性薬物の溶液の濃度が20% (W/W) ～50% (W/W) である上記(68)に記載の薬物顆粒の製造方法；

(71) 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒して薬物顆粒を得る工程と、該薬物顆粒を放出制御被膜剤にてコートする工程とを含むコーティング顆粒の製造方法；

等に関する。

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、詳細に本発明を説明する。

本発明は、水易溶性薬物を主成分とする薬物顆粒を製造する方法であって、水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒して、薬物顆粒

オネート（骨粗鬆症治療薬）、（4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン）ビス-  
 フォスフォネート（骨粗鬆症治療薬）、（ジクロロメチレン）ビス-フォスフ  
 オネート（骨粗鬆症治療薬）、アスコルビン酸（ビタミン）、アスコルビン酸ナ  
 トリウム（ビタミン）、エトスクシミド（抗てんかん薬）、バルプロ酸ナトリウ  
 ム（抗てんかん薬）、フェニトインナトリウム（抗てんかん薬）、塩酸アミトリ  
 プチリン（抗うつ薬）、塩酸イミプラミン（抗うつ薬）、クエン酸リチウム（抗  
 躁薬）、クエン酸カフェイン（覚醒薬）、塩酸アマンタジン（抗パーキンソン病  
 薬）、塩酸クロルプロマジン（抗精神病薬）、塩酸チオリダジン（抗精神病薬）  
 、塩酸メクロフェノキサート（抗めまい薬）、塩酸オキシテトラサイクリン（抗  
 生物質）、塩酸タランピシリン（抗生物質）、塩酸テトラサイクリン（抗生物質  
 ）、塩酸ピブメシリナム（抗生物質）、塩酸バンコマイシン（抗生物質）、塩酸  
 リンコマイシン（抗生物質）、クラブラン酸カリウム（抗生物質）、セフラジン  
 （抗生物質）、硫酸カナマイシン（抗生物質）、硫酸フラジオマイシン（抗生物  
 質）、クロキサシリンナトリウム（抗生物質）、ジクロキサシリンナトリウム（  
 抗生物質）、塩酸トルペリゾン（中枢性骨格筋弛緩薬）、抱水クロラル（鎮静  
 薬）、塩酸アセプトロール（抗不整脈薬）、塩酸プロカインアミド（抗不整脈薬  
 ）、塩酸メキシレチン（抗不整脈薬）、トラピジル（抗高血圧薬）、クエン酸ジ  
 エチルカルバマジン（駆虫薬）、臭化カリウム（鎮静薬）、臭化ナトリウム（催  
 眠鎮静薬）、トラネキサム酸（アレルギー用薬）、クロモグリク酸ナトリウム（  
 アレルギー用薬）、アンチピリン（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、サリチル酸ナトリ  
 ム（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、塩酸チアラミド（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、ス  
 ルピリン（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、ナプロキセンナトリウム（解熱鎮痛薬、抗  
 炎症薬）、ミグレニン（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、イソニアジド（抗結核薬）、  
 ヨウ化カリウム（去痰薬）、塩化カリウム（電解質補給）、塩化カルシウム（電  
 解質補給）、塩化ナトリウム（電解質補給）、塩酸エチルシステイン（粘膜正常  
 化薬）、塩酸プロカルバジン（抗悪性腫瘍薬）、塩酸ラニチジン（H<sub>2</sub>ブロッカ  
 ー）、ペニシラミン（抗リウマチ薬）、塩酸ペニシラミン（抗リウマチ薬）、塩  
 酸フラボノキサート（泌尿器用薬）、マンデル酸ヘキサミン（泌尿器用薬）、塩  
 酸アルプレノール（抗不整脈薬）、塩酸インデノール（抗不整脈薬）、塩酸

クスプレノール（抗不整脈薬）、塩酸ベラパミル（抗不整脈薬）、酢酸フレカイニド（抗不整脈薬）、酒石酸メトプロロール（抗不整脈薬）、塩酸ジルチアゼム（抗高血圧薬）、塩酸プロプラノロール（抗高血圧薬）、カプトプリル（抗高血圧薬）、塩酸パパベリン（抗高血圧薬）、フェノバルビタールナトリウム（抗けいれん薬）、塩酸クロミプラミン（抗うつ薬）、塩酸ジフェンヒドラミン（抗ヒスタミン薬）、塩酸ヒドロキシジン（抗ヒスタミン薬）、塩酸プロメタジン（抗ヒスタミン薬）、塩酸ドキシサイクリン（抗生物質）、塩酸ノスカピン（鎮咳薬）、塩酸ヒドロコタルニン（鎮咳薬）、d l-塩酸メチルエフェドリン（鎮咳薬）、クエン酸ペントキシベリン（鎮咳薬）、硫酸オルシブレナリン（鎮咳薬）、塩酸フェニルプロパノールアミン（鎮咳薬）、グアヤコールスルホン酸カリウム（去痰薬）、塩酸ピリドキシン（ビタミン）、塩酸フルスルチアミン（ビタミン）、ニコチン酸アミド（ビタミン）、パントテン酸カルシウム（代謝異常改善薬）、塩酸ペチジン（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、ロキソプロフェンナトリウム（解熱鎮痛薬、抗炎症薬）、シアナミド（嫌酒薬）、臭化ピリドスチグミン（コリンエステラーゼ阻害薬）、硫酸第一鉄（造血薬）等、またはそれらの医薬上許容される塩等が挙げられる。

#### 【0018】

上記に例示したものの中でも好ましい具体例としては、N, N-ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N-(2-フェニルエチル)イミドジカルボニミジックジアミド、(1-ヒドロキシエチリデン)ビス-フォスフォネート、(4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン)ビス-フォスフォネート、(ジクロロメチレン)ビス-フォスフォネート、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、クエン酸リチウム、クエン酸カフェイン、塩酸アマンタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸タランピシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸バンコマイシン、塩酸リンコマイシン、クラブラン酸カリウム、セフラジン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロキサシリンナトリウム、ジ

クロキサシリンナトリウム、塩酸トルペリゾン、抱水クロラール、塩酸アセプトロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン、トラピジル、クエン酸ジエチルカルバマジン、臭化カリウム、臭化ナトリウム、トラネキサム酸、クロモグリク酸ナトリウム、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、塩酸チアラミド、スルピリン、ナプロキセンナトリウム、ミグレニン、イソニアジド、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩酸エチルシステイン、塩酸プロカルバジン、塩酸ラニチジン、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン、塩酸フラボキサートまたはマンデル酸ヘキサミン等、あるいはそれらの医薬上許容される塩等が挙げられる。

## 【 0 0 1 9 】

上記の中でもさらに好ましい具体例としては、N，N－ジメチルイミドジカルボニミジックジアミド、N－ブチルイミドジカルボニミジックジアミド、N－（2－フェニルエチル）イミドジカルボニミジックジアミド、（1－ヒドロキシエチリデン）ビス－フオスフォネート、（4－アミノ－1－ヒドロキシブチリデン）ビス－フオスフォネートまたは（ジクロロメチレン）ビス－フオスフォネート、あるいはそれらの医薬上許容される塩等が挙げられる。

## 【 0 0 2 0 】

医薬上許容される塩としては、水易溶性薬物が塩基性置換基を有する場合、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。）または有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。）との塩が挙げられる。また、水易溶性薬物が酸性官能基を有する場合は、例えば、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。なお、本発明において、水易溶性薬物には塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。

## 【 0 0 2 1 】

水易溶性薬物および核となる水易溶性薬物の結晶は、上述した中から同一のものを選択して用いる。該水易溶性薬物および核となる水易溶性薬物の結晶は、市

販されているものを用いるか、あるいは従来公知の方法にて製造でき、通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0022】

水易溶性薬物溶液用の溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒およびこれらの混合溶媒が挙げられる。中でも好ましい溶媒としては水、特には精製水が挙げられる。

【0023】

該水易溶性薬物溶液の濃度としては、特に限定されないが、5% (W/W) 以上であるのが好ましく、10% (W/W) ~ 50% (W/W) であるのがより好ましく、20% (W/W) ~ 50% (W/W) であるのがさらに好ましい。中でも、水易溶性薬物が溶媒に対する溶解度付近で溶解する濃度が特に好ましい。該



るのがより好ましい。該薬物結晶核の粒子径が $20\mu\text{m}$ 未満であると、造粒が進行しにくい傾向にあるため好ましくなく、また該薬物結晶核の粒子径が $1000\mu\text{m}$ を超えると、造粒時の流動性が悪い傾向にあるため好ましくない。

## 【0026】

薬物結晶核に散布する水易溶性薬物溶液の量としては、薬物固形分で薬物結晶核に対して等量以上であるのが好ましく、2倍量～33000倍量であるのがより好ましく、2倍量～1000倍量であるのが特に好ましい。たとえば薬物結晶核の仕込み量に対して薬物固形分で等量の水易溶性薬物溶液を散布し、得量のうち半量を再び仕込み、その仕込み量に対して薬物固形分で等量の水易溶性薬物溶液を散布する。この際、散布回数及び仕込み量と散布量の比率は、所望の大きさの薬物顆粒を得るために、適宜変えてもよい。得量のうち全量を再び仕込んでよいし、また一定量を秤量して再び仕込んでよい。

## 【0027】

上記の製法で得られた本発明の薬物顆粒は、生理不活性物質である核剤を使用せずに水易溶性薬物の結晶を核とし、結合性物質を用いることなく造粒されたものであるため、従来の製法で得られる薬物顆粒とは異なり、結合性物質を含まず、水易溶性薬物のみからなる薬物顆粒を実現できる。このような薬物顆粒は、水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有するため、薬物放出制御に優れた医薬製剤を従来よりも小型化で実現できる。また本発明の薬物顆粒は、薬物の単結晶と比較して流動性が高いため、そのままカプセル充填や分包顆粒剤としても、含量均一性を保持し易く、安定性も良好である。

## 【0028】

本発明で得られた薬物顆粒は、それ自体を顆粒剤として用いてもよいが、製剤的に許容される添加剤を添加してなる医薬製剤として用いてもよい。上記医薬製剤としては、具体的には、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤等が例示される。これらは目的に応じて適宜コーティングが施されたものであってもよい。なお本明細書中において「製剤的に許容される添加剤」とは、所望の医薬製剤の形態に応じて従来より当分野において通常使用される賦形剤、被膜剤（コーティング剤）、コーティング助剤、着色剤、隠蔽剤、下剤、緩下剤、

崩壊剤、安定化剤、甘味料、矯味剤、結合剤、抗酸化剤、光沢化剤、着香剤、香料、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、糖衣剤、発泡剤、崩壊補助剤、流動化剤等を指すものとする。

#### 【0029】

本発明の薬物顆粒は、その粒子径に特に限定はないが、0.05mm～1.5mmの範囲内であるのが好ましく、0.1mm～1mmの範囲内であるのがより好ましい。該薬物顆粒の粒子径が0.05mm未満であると、操作性が悪くなる傾向にあるため好ましくなく、また薬物顆粒の粒子径が1.5mmを超えると、服用性、操作性が悪くなる傾向にあるため好ましくない。該粒子径は、水易溶性薬物の水溶性、所望する放出性等にもよるが、所望する医薬製剤の形態によって、さらに好ましい範囲が選択される。例えば顆粒剤用またはカプセル剤用である場合には、粒子径が0.3mm～1mmの範囲内であるのがさらに好ましく、0.5mm～0.9mmの範囲内であるのが特に好ましい。また例えば錠剤用である場合には、粒子径が0.1mm～0.5mmの範囲内であるのがさらに好ましく、0.2mm～0.4mmの範囲内であるのが特に好ましい。なお上記薬物顆粒の粒子径は、上述した薬物結晶核の粒子径と同様の測定法にて測定できる。

#### 【0030】

本発明の薬物顆粒は、放出制御被膜剤にてコーティングして、コーティング顆粒とすることが好ましい。放出制御被膜剤としては、特に限定はなく、従来公知の各種の被膜剤を好適に使用でき、例えばセルロース誘導体、ビニル誘導体、アクリル酸系ポリマー、ポリエステル系ポリマー、ウレタン系ポリマー、トウモロコシタンパク質、セラックおよびワックスのうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。上記中でも好ましくは、水溶性セルロース誘導体、水溶性ビニル誘導体、水溶性アクリル酸誘導体、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体、水不溶性アクリル酸系ポリマー、胃溶性ビニル誘導体、胃溶性アクリル酸系ポリマー、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性ビニル誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマー、トウモロコシタンパク質、セラックおよびワックスのうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。本発明における放出制御被膜剤は、徐放性または腸溶性の被膜剤を用いるのが好ましい。

## 【 0 0 3 1 】

徐放性被膜剤は、例えば、水不溶性被膜剤であるエチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、グリセリン脂肪酸エステル、パラフィン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。具体的には、アクアコート（登録商標；旭化成工業（株）製）、オイドラギットRS30D（登録商標；ローム社製）、オイドラギットNE30D（登録商標；ローム社製）、オイドラギットRL30D（登録商標；ローム社製）、エトセル（登録商標；ダウケミカル社製）、DAC（登録商標；イーストマンコダック社製）、AQOAT HF（登録商標；信越化学社製）、AQOAT HG（登録商標；信越化学社製）、オイドラギットRS100（登録商標；ローム社製）およびオイドラギットRL100（登録商標；ローム社製）のうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。上記中でも特に好ましい例としては、水系で高濃度のコーティング液で薬物顆粒をコートできる点から、アクアコート、オイドラギットRS30D、オイドラギットRL30DおよびオイドラギットNE30Dのうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。

## 【 0 0 3 2 】

腸溶性被膜剤は、例えばセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーSおよびトウモロコシタンパク質のうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。具体的には、CAP（登録商標；イーストマンコダック社製）、HPMCP HP-55（登録商標；信越化学社製）、HPMCP HP-50（登録商標；信越化学社製）、AQOAT LG（登

録商標；信越化学社製）、AQOAT MG（登録商標；信越化学社製）、AQOAT LF（登録商標；信越化学社製）、AQOAT MF（登録商標；信越化学社製）、CMEC OS（登録商標；フロイント産業社製）、オイドラギットL100（登録商標；ローム社製）、オイドラギットL100-55（登録商標；ローム社製）、オイドラギットL30D-55（登録商標；ローム社製）、オイドラギットS100（登録商標；ローム社製）、およびツェインDP（登録商標；昭和産業社製）のうちから選ばれる1種または2種以上が挙げられる。上記中でも特に好ましい例としては、水系で高濃度のコーティング液で薬物顆粒をコートできる点から、オイドラギットL100-55、オイドラギットL30D-55等が挙げられる。

#### 【0033】

本発明において用いられる放出制御被膜剤用の溶媒または分散液としては、例えば水、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒およびこれらの混合溶媒が挙げられる。中でも好ましい溶媒としては水、特に精製水が挙げられる。

#### 【0034】

さらに本発明においては、放出制御被膜剤中に種々の添加剤を配合してもよく、このような添加剤としてはコーティング助剤、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤等が挙げられる。コーティング助剤としては、例えば硬化油、ステアリン酸及びその塩、モノステアリン酸グリセリン、タルク、カオリン、シヨ糖脂肪酸エステル、セタノール等の高級アルコール等が挙げられる。着色剤としては食用色素、レーキ色素等のほか医薬に使用可能なすべての有色物質が挙げられる。隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。可塑剤としては、ジエチルフタレート等のフタル酸誘導体のほか、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、シリコン油等が挙げられる。滑沢剤としては、軽質無水ケイ酸、タルク、カオリン、デンプン等が挙げられる。

#### 【0035】

放出制御被膜剤の薬物顆粒に対する量は、所望とする放出性に応じて変化させることができる。具体的には、徐放性被膜剤の場合には、薬物顆粒に対して、5% (W/W) ~ 100% (W/W) の範囲、好ましくは10% (W/W) ~ 50% (W/W) の範囲、より好ましくは10% (W/W) ~ 35% (W/W) の範囲から選択される。腸溶性被膜剤の場合には水易溶性薬物顆粒に対して、10% (W/W) ~ 100% (W/W) の範囲、好ましくは10% (W/W) ~ 50% (W/W) の範囲、より好ましくは20% (W/W) ~ 40% (W/W) の範囲から選択される。

## 【0036】

本発明のコーティング顆粒は、その粒子径に特に限定はなく、所望とする放出性、使用する放出制御被膜剤にもよるが、0.1mm~2mmの範囲内であるのが好ましく、0.1mm~1.2mmの範囲内であるのがより好ましい。またコーティング顆粒の粒子径も、所望する医薬製剤の形態によって、さらに好ましい範囲が選択される。例えば顆粒剤用またはカプセル剤用の場合には、0.2mm~2mmの範囲内であるのがさらに好ましく、0.4mm~1.5mmの範囲内であるのがより好ましく、0.6mm~1.2mmの範囲内であるのが特に好ましい。また例えば錠剤用である場合には、0.1mm~1mmの範囲内であるのがさらに好ましく、0.1mm~0.6mmの範囲内であるのがより好ましく、0.2mm~0.6mmの範囲内であるのが特に好ましい。なお上記コーティング顆粒の粒子径は、上述した薬物結晶核の粒子径と同様の測定法にて測定できる。

## 【0037】

本発明のコーティング顆粒は、そのまま顆粒剤として用いてもよいし、さらに打錠して錠剤としてもよいし、カプセル内に充填する、あるいはカプセル基剤にて被包成形することで、カプセル剤としてもよい。

## 【0038】

本発明の薬物顆粒またはコーティング顆粒を、錠剤として打錠する際、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等の各種の添加剤を加えてもよい。崩壊剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロース

ナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられる。賦形剤としては、糖類、糖アルコール類、デンプン類、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム等が挙げられ、中でも高圧縮性の賦形剤、例えば、セオラス（商品名：旭化成工業製）、セラクトース（商品名：メグレ社製）が好ましく用いられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリルフマル酸ナトリウム等が挙げられる。

#### 【0039】

上記崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等の各添加剤の配合比率としては、コーティング顆粒を打錠する場合を例に挙げると、崩壊剤では、コーティング顆粒に対し、例えば30% (W/W) 以下、好ましくは5% (W/W) ~ 15% (W/W) の範囲内から選択される。賦形剤では、例えば50% (W/W) 以下、好ましくは15% (W/W) ~ 30% (W/W) の範囲内から選択される。滑沢剤では、0.05% (W/W) ~ 3% (W/W) の範囲内から選択され、好ましくは0.3% (W/W) ~ 1% (W/W) の範囲内から選択される。また外部滑沢法で滑沢剤を添加する場合には、コーティング顆粒に対し、0.001% (W/W) ~ 0.2% (W/W) の範囲内から選択され、好ましくは0.01% (W/W) ~ 0.1% (W/W) の範囲内から選択される。

#### 【0040】

また目的に応じて、本発明の薬物顆粒またはコーティング顆粒から得られた錠剤に、さらにコーティングを施してもよい。コーティング剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、プルラン等の基材とポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤を組み合わせたものに、必要に応じて、二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシ

【0041】

本発明で得られた医薬製剤は、特に経口剤として有用である。投与量は有効成分として含有する水易溶性薬物、患者の症状、年齢、性別、目的とする持続時間等によって異なるが、一回の投与量は具体的には、50mg～5gの範囲、好ましくは100mg～3gの範囲が挙げられる。

【0042】

以下、水易溶性薬物の結晶に水易溶性薬物の溶液を散布しながら薬物顆粒を造粒し、この薬物顆粒にコーティングを施してコーティング顆粒とし、このコーティング顆粒を打錠して錠剤とし、さらにこの錠剤にコーティングを施す場合の製法を詳述する。

(1) 造粒

まず、水易溶性薬物を溶媒に溶解し、上述のように調製してなる水易溶性薬物溶液を、造粒装置に予め仕込んだ薬物結晶核に散布し、薬物結晶核から薬物顆粒を造粒する。

用いる造粒装置としては、例えば、転動造粒 (Rotary granulation) 及び転動

造粒 (Roller granulation) に分類される造粒装置が挙げ

は  $30\text{ m}^3/\text{h} \sim 100\text{ m}^3/\text{h}$  の範囲から選択され、好ましくは  $40\text{ m}^3/\text{h} \sim 70\text{ m}^3/\text{h}$  の範囲から選択される。

造粒時の回転板の回転速度は、用いる造粒装置のスケールや薬物結晶核の仕込み量にもよるが、例えば  $400\text{ g}$  仕込みの場合は  $50\text{ rpm} \sim 500\text{ rpm}$  の範囲から選択され、好ましくは  $100\text{ rpm} \sim 250\text{ rpm}$  の範囲から選択される。

造粒時のスプレーノズル位置は、用いる造粒装置、仕込む薬物結晶核または所望する薬物顆粒の粒子径にもよるが、転動流動層造粒コーティング機の場合には、トップスプレーと接線スプレーが選択される。薬物結晶核および薬物顆粒のうち少なくとも薬物結晶核の粒子径が  $100\text{ }\mu\text{m}$  以下の場合には、トップスプレーが好ましい。薬物結晶核および薬物顆粒のうち少なくとも薬物顆粒の粒子径が  $300\text{ }\mu\text{m}$  以上の場合には、接線スプレーが好ましい。

造粒時のスプレーエア量は、用いる造粒装置のスケール、液速、スプレーノズル位置にもよるが、例えば  $400\text{ g}$  仕込みで接線スプレーの場合、スプレーエアは  $15\text{ L}/\text{min} \sim 50\text{ L}/\text{min}$  の範囲から選択され、好ましくは  $20\text{ L}/\text{min} \sim 40\text{ L}/\text{min}$  の範囲から選択される。サイドエアは  $20\text{ L}/\text{min} \sim 100\text{ L}/\text{min}$  の範囲から選択され、好ましくは  $35\text{ L}/\text{min} \sim 60\text{ L}/\text{min}$  の範囲から選択される。

造粒時のスプレーノズル径は、用いる造粒装置のスケール流速にもよるが、例えば  $400\text{ g}$  仕込みで流速  $10\text{ g}/\text{min}$  の場合、 $0.5\text{ mm} \sim 2.0\text{ mm}$  の範囲から選択される。

#### 【0043】

### (2) 乾燥

上記(1)で得られた薬物顆粒を乾燥する。乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば  $3\%$  (W/W) 以内、好ましくは  $2\%$  (W/W) 以内になるように、減圧または常圧で行う。乾燥は、上記の造粒装置を用いて行う。

#### 【0044】



剤の溶液または分散液をスプレーし、コーティングする。

用いるコーティング装置としては、例えば、流動層コーティング (Fluidized bed coating)、転動コーティング (Rotary coating) 及び転動流動層コーティング (Rotary fluidized bed coating) に分類されるコーティング装置が挙げられ、好ましくは転動流動層造粒コーティング機 (Rotary fluidized bed granulating coater)、ボトムスプレー型流動層コーティング機 (Bottom spray type fluidized bed coater) 等が挙げられる。

コーティング時の給気温度は、被膜剤によって異なるが、例えばアクアコートを用いる場合は  $50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $60^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。また例えばオイドラギット RS30D、オイドラギット RL30D、またはその混合液を用いる場合は  $50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $50^{\circ}\text{C} \sim 75^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。オイドラギット NE30D を用いる場合は  $30^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $40^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。

コーティング時の排気温度は、被膜剤によって異なるが、例えばアクアコートを用いる場合は  $30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $35^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。オイドラギット RS30D、オイドラギット RL30D、またはその混合液を用いる場合は  $30^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $30^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。オイドラギット NE30D を用いる場合は  $20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択され、好ましくは  $25^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。

コーティング時の流速は、用いるコーティング装置のスケールや薬物顆粒の仕込み量にもよるが、例えば400g仕込みの場合は  $3\text{ g/min} \sim 30\text{ g/min}$  の範囲から選択され、好ましくは  $5\text{ g/min} \sim 15\text{ g/min}$  の範囲から選択される。

コーティング時の風量は、用いるコーティング装置のスケールや薬物顆粒の仕込み量にもよるが、例えば400g仕込みの場合は  $30\text{ m}^3/\text{h} \sim 100\text{ m}^3/\text{h}$  の範囲から選択され、好ましくは  $40\text{ m}^3/\text{h} \sim 70\text{ m}^3/\text{h}$  の範囲から選択される。

コーティング時の回転板の回転速度は、用いるコーティング装置のスケールや薬物顆粒の仕込み量にもよるが、例えば400g仕込みの場合は50rpm～500rpmの範囲から選択され、好ましくは100rpm～250rpmの範囲から選択される。

コーティング時のスプレーノズル位置は、用いるコーティング装置にもよるが、転動流動層造粒コーティング機の場合には、トップスプレーと接線スプレーが選択され、好ましくは接線スプレーである。流動層造粒コーティング機の場合には、トップスプレーとボトムスプレーが選択され、好ましくはボトムスプレーである。

コーティング時のスプレーエア量は、用いるコーティング装置のスケール、流速スプレーノズルの位置にもよるが、例えば400g仕込みで接線スプレーの場合、スプレーエアは15L/min～50L/minの範囲から選択され、好ましくは20L/min～40L/minの範囲から選択される。サイドエアは20L/min～100L/minの範囲から選択され、好ましくは35L/min～60L/minの範囲から選択される。

コーティング時のスプレーノズル径は、用いるコーティング装置のスケール、流速にもよるが、例えば400g仕込みで流速10g/minの場合、0.5mm～2.0mmの範囲から選択され、好ましくは0.8～1.2mmの範囲から選択される。

#### 【0045】

##### (4) コーティング顆粒の乾燥

上記(3)で得られた薬物顆粒を乾燥する。乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば3%(W/W)以内、好ましくは2%(W/W)以内になるように、減圧または常圧で行う。乾燥装置としては、例えば乾燥炉(Constant Temperature Oven Dk83、ヤマト科学社製)が例示される。

#### 【0046】

##### (5) 混合

打錠に供するべく、(4)で得られたコーティング顆粒に崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を混合する。

混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー〔タンブル〕(Diffusion mixers [Tumble]) に分類される混合機で混合する。好ましくは攪拌ミキサーとしては、タンブラーブレンダー (Tumble blender)、V型混合機 (V blender)、ダブルコーン (Double cone)、ビンタンブラー (Bin tumble) を使用する。

【0047】

(6) 打錠

(5) の混合物を打錠装置にて打錠し、錠剤とする。

打錠硬度としては、例えば5 kg～30 kgの範囲から選択される。

打錠装置としては、錠剤プレス (Tablet Press) に分類される打錠機を使用する。

【0048】

(7) 錠剤のコーティング

(6) で得られた錠剤に、目的に応じて適宜のコーティングを施す。

コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置を使用し、好ましくは、通気式コーティングシステム (Perforated Coating System) で分類される装置を使用する。

【0049】

(8) コーティング錠剤の乾燥

乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば3% (W/W) 以内、好ましくは2% (W/W) 以内になるように、減圧または常圧で行う。該乾燥は、上記のコーティング装置を用いて行う。

【0050】

【実施例】

以下に本発明の実施例を挙げるが、本実施例は本発明を説明するためだけのものであって、本発明をなんら限定するものではない。

実施例1～3

転動流動層造粒コーティング装置 (マルチプレックス MP-01型、パウレック社製) を用いて、該装置に予め仕込んだ塩酸メトホルミン単結晶 (針状晶) に、塩酸メトホルミン水溶液 (30% (W/W)、25℃で溶解) を徐々に噴霧した

。この操作を繰り返した後、乾燥を行った（赤外線水分計にて測定した乾燥減量値：0.2%（W/W））。乾燥後、分級し、粒子径が $500\mu\text{m}\sim 840\mu\text{m}$ の塩酸メトホルミンのみからなる球状の薬物顆粒を1200g得た。

図1は得られた薬物顆粒を示す写真であり、図2は薬物結晶核として用いた塩酸メトホルミン単結晶を示す写真である。図2に示すような針状の水易溶性薬物の単結晶に、該水易溶性薬物の水溶液を散布しながら造粒することで、図1に示すような球状の薬物顆粒が得られたことが判る。

表1には、各段階毎の塩酸メトホルミン単結晶の仕込み量、スプレー液（塩酸メトホルミン水溶液）の処方条件および得量を示す。

【0051】

【表1】

回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9
仕込み量	500	500	490	455	722	500	500	400	800
ｽﾌﾟﾚｰ液	300	500	500	500	720	500	500	600	900
塩酸ｽﾚｯｼﾝｸﾞ									
精製水	1000	1667	1667	1667	2400	1667	1667	2000	3000
得量	704	989	910	881	1419	928	801	835	1427

単位：g

【0052】

製造条件は以下の通りである。

&lt;1～6回目まで&gt;

スプレーノズル型式：トップスプレー、スプレーノズル位置：下段、給気温度：65℃～85℃、排気温度：34℃～43℃、風量：50m<sup>3</sup>/h、回転板の造粒速度：250rpm～350rpm、スプレーエア圧力：1.2kgf/cm<sup>2</sup>～1.4kgf/cm<sup>2</sup>、スプレーエア量：25L/min、スプレー速度（液速）：6g/min～15g/min

<7～9回目>

スプレーノズル型式：サイドスプレー、スプレーノズル位置：下、給気温度：75℃～90℃、排気温度：34℃～39℃、風量：50m<sup>3</sup>/h、回転板の造粒速度：250rpm、スプレーエア圧力：2.8kgf/cm<sup>2</sup>、スプレーエア量：25L/min、スプレー速度（液速）：10g/min～15g/min

【0053】

上記で得られた1200gの球状薬物顆粒を、400gずつに分け、それぞれ下記の表2に記載の組成からなる放出制御被膜剤の水溶液を、転動流動層造粒コーティング装置（同上）でコートした後、乾燥装置（同上）で乾燥を行い、塩酸メトホルミンの徐放性コーティング顆粒（実施例1の粒子径：710μm～1000μm、実施例2の粒子径：710μm～1000μm、実施例3の粒子径：710μm～1000μm）をそれぞれ得た。なお乾燥後の赤外線水分計にて測定した乾燥減量値は、実施例1が0.2%（W/W）、実施例2が0.3%（W/W）、実施例3が0.3%（W/W）であった。

【0054】

【表 2】

組成	実施例 1	実施例 2	実施例 3
アクリート（旭化成工業（株）） （内固形分）	667 (200)	-	-
オイトラキットRS30D（ローム社） （内固形分）	-	667 (200)	-
オイトラキットNE30D（ローム社） （内固形分）	-	-	667 (200)
クエン酸トリエチル	60	20	-
モノステアリン酸グリセリン	-	10	10
精製水	273	303	323
合計	1000	1000	1000

単位：g

【0055】

製造条件は以下の通りである。

&lt;製造条件&gt;

本工程ではスプレー液の10%をスローコートに用い、その後本コートを実施した。三種の被膜剤で共通の条件を表3に、三種の被膜剤で異なった点を表4に示す。

【0056】

【表3】

条件	バスル形式	バスル位置	ローター位置	17-圧力	17°レ-17°	サイト17°	17°レ-速度
10-3-1	トップ	下段	100rpm	1.4kgf/cm <sup>2</sup>	25L/min	-	3.3g/min
本3-1	サイト	下	200rpm	1.4kgf/cm <sup>2</sup>	25L/min	45L/min	10g/min

【0057】



【表 4】

条件	実施例 1		実施例 2		実施例 3	
	スローコート	本コート	スローコート	本コート	スローコート	本コート
給気温度 (°C)	70	65~80	55	67~70	55	45~47
排気温度 (°C)	42	35~40	35	33~35	35	24~27
乾燥条件	6 0 °C × 8 h		50°C × 12h		40°C × 60h (密栓)	

【0 0 5 8】

評価試験 1

上記実施例 1 と同様に、塩酸メトホルミンのみからなる球形薬物顆粒に、アク

アコートを被膜剤としてコートしてなるコーティング顆粒について、被膜剤の量を順次増加させたサンプルを作成し、日本薬局方の溶出試験法第2法（パドル法）にて、製剤からの主薬溶出性を評価したところ、図3のグラフに示すような結果となった。図3中のレジェンドの値は塩酸メトホルミンのみからなる球状薬物顆粒重量に対するアクアコートの固形分の重量比の理論値を示す。図3に示すように、アクアコートによる被膜量の増加に伴い、塩酸メトホルミンの溶出が遅延した。

なお、上記評価試験は、以下の分析条件で行った。

#### ＜分析条件＞

試験液：精製水

液量：900 mL

液温：37℃

回転数：100 rpm

サンプリング時間：0.5、1、2、3、4、6、8時間後

サンプリング量：5 mL

測定方法：サンプリング液を水で50倍希釈後、222 nmの吸光度を測定した。

#### 【0059】

##### 実施例4～6

上記の実施例1～3で得られた各コーティング顆粒（球状薬物顆粒に対する被膜固形分重量比：50％）10 gに対し、0.1 gのステアリン酸マグネシウム（大平化学社製）を添加し、よく混合した。得られた各混合物750 mgを、打錠装置（タブレッティングテストSK-02型、三協パイオテク社製、臼の内径：11 mm）を用いて打錠圧1.5 tにて打錠して、実施例1～3の上記各コーティング顆粒にそれぞれ対応する実施例4～6の各錠剤を得た。

実施例4～6の各錠剤の物性を表5に示す。なお、表5中における打錠硬度は、錠剤破壊強度測定装置（富山産業社製）を用いて測定した。

#### 【0060】

【表 5】

	実施例 4 (アクアコート被膜)	実施例 5 (オイドラギット RS30D 被膜)	実施例 6 (オイドラギット NE30D 被膜)
厚み (mm)	6.3	6.4	7.4
打錠硬度 (kg)	6.6	0.7	2.0

【0061】

## 評価試験 2

上記で得られた実施例 4～6 の各錠剤について、日本薬局方の溶出試験法第 2 法（パドル法）にて、製剤からの主薬溶出性を評価した。図 4 は実施例 4 の錠剤（アクアコート被膜）の主薬溶出性の評価試験結果を示すグラフであり、図 5 は実施例 5 の錠剤（オイドラギット RS30D 被膜）の主薬溶出性の評価試験結果

を示すグラフであり、図6は実施例6の錠剤（オイドラギットNE30D被膜）の主薬溶出性の評価試験結果を示すグラフである。図4～6に示すように、本発明のコーティング顆粒を打錠して得られた各錠剤についても、塩酸メトホルミンの溶出の遅延が認められた。

なお評価試験の分析条件は、上述の評価試験1と同様にして行った。

【0062】

【発明の効果】

以上の説明で明らかなように、本発明によれば、水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有し、含量均一性が良好で安定性に優れた医薬製剤を提供できる。

さらに本発明によれば、薬物放出制御に優れた医薬製剤を従来よりも小型化できる薬物顆粒、およびその製造方法を提供できる。

また本発明によれば、水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有する含量均一性および安定性に優れた薬物顆粒を用いたコーティング顆粒およびその製造方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

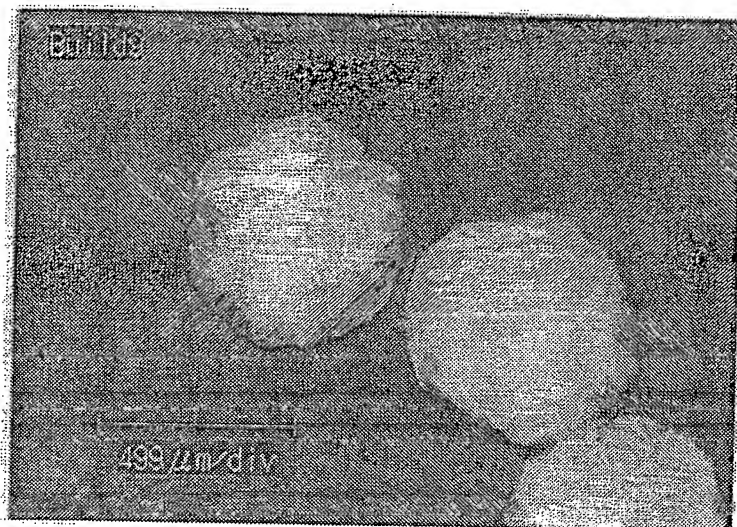
実施例 5 の錠剤の主薬溶出性の評価試験結果を示すグラフであり、横軸は時間 (h) を示し、縦軸は塩酸メトホルミンの溶出率 (%) を示す。

【図 6】

実施例 6 の錠剤の主薬溶出性の評価試験結果を示すグラフであり、横軸は時間 (h) を示し、縦軸は塩酸メトホルミンの溶出率 (%) を示す。

【書類名】 図面

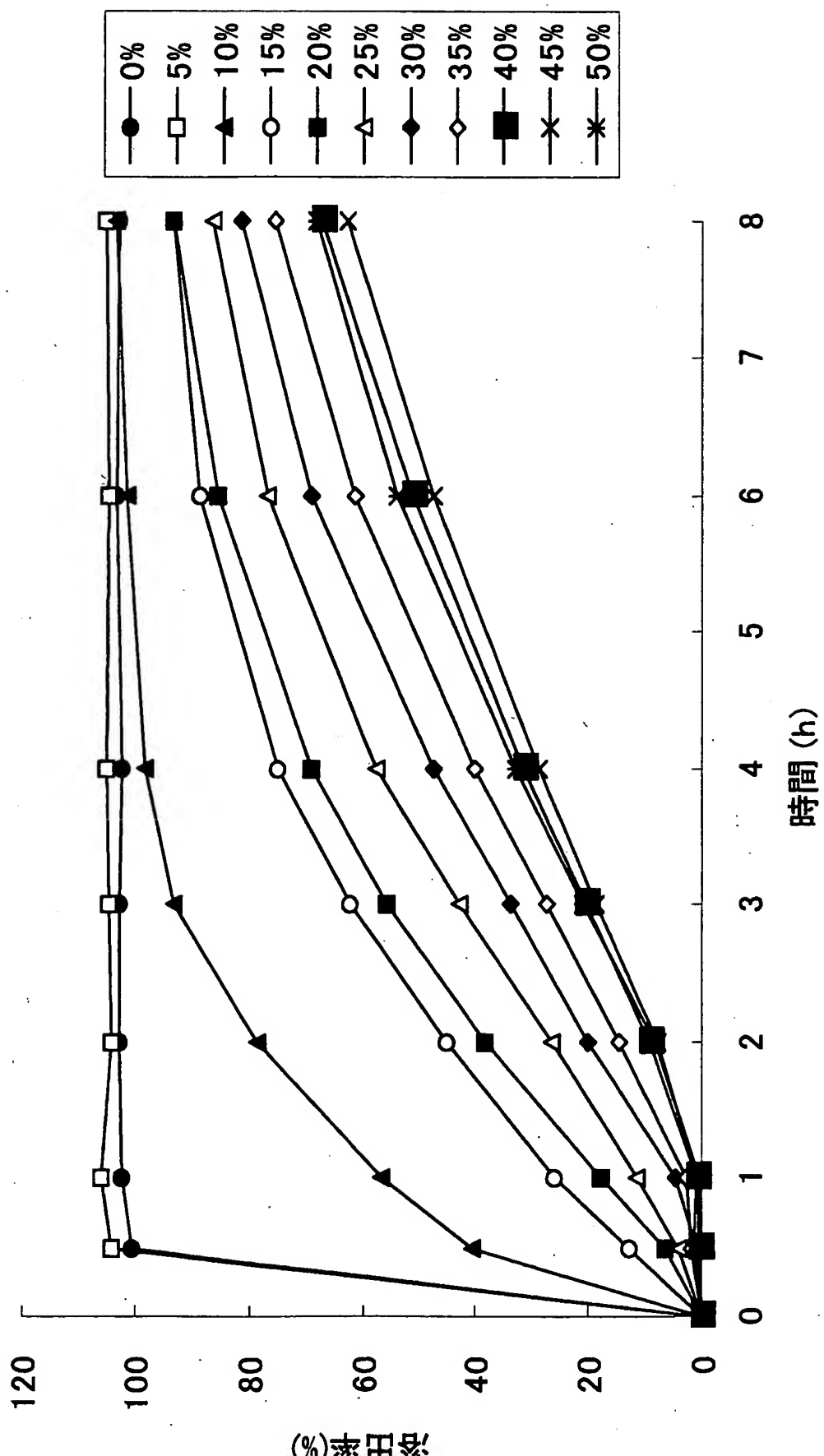
【図1】



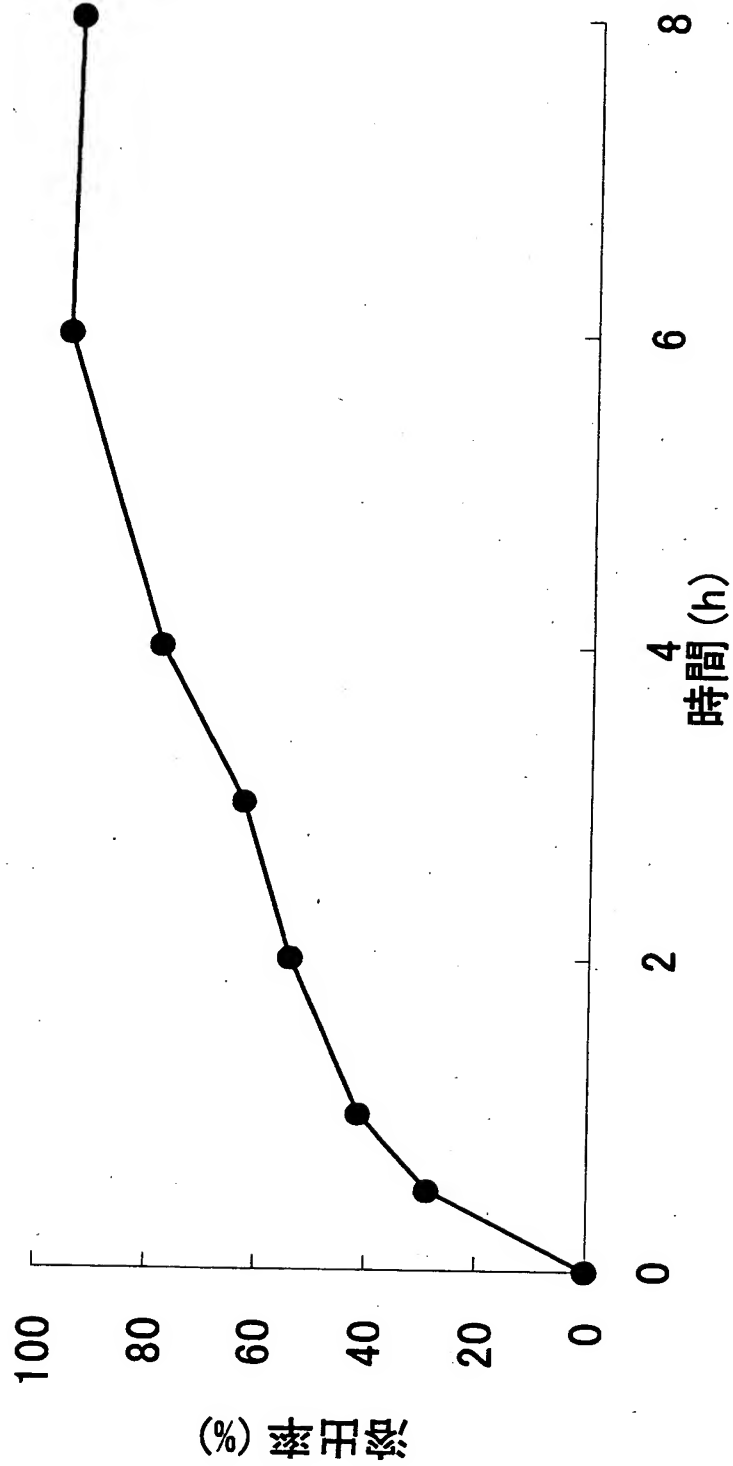
【図2】



٧

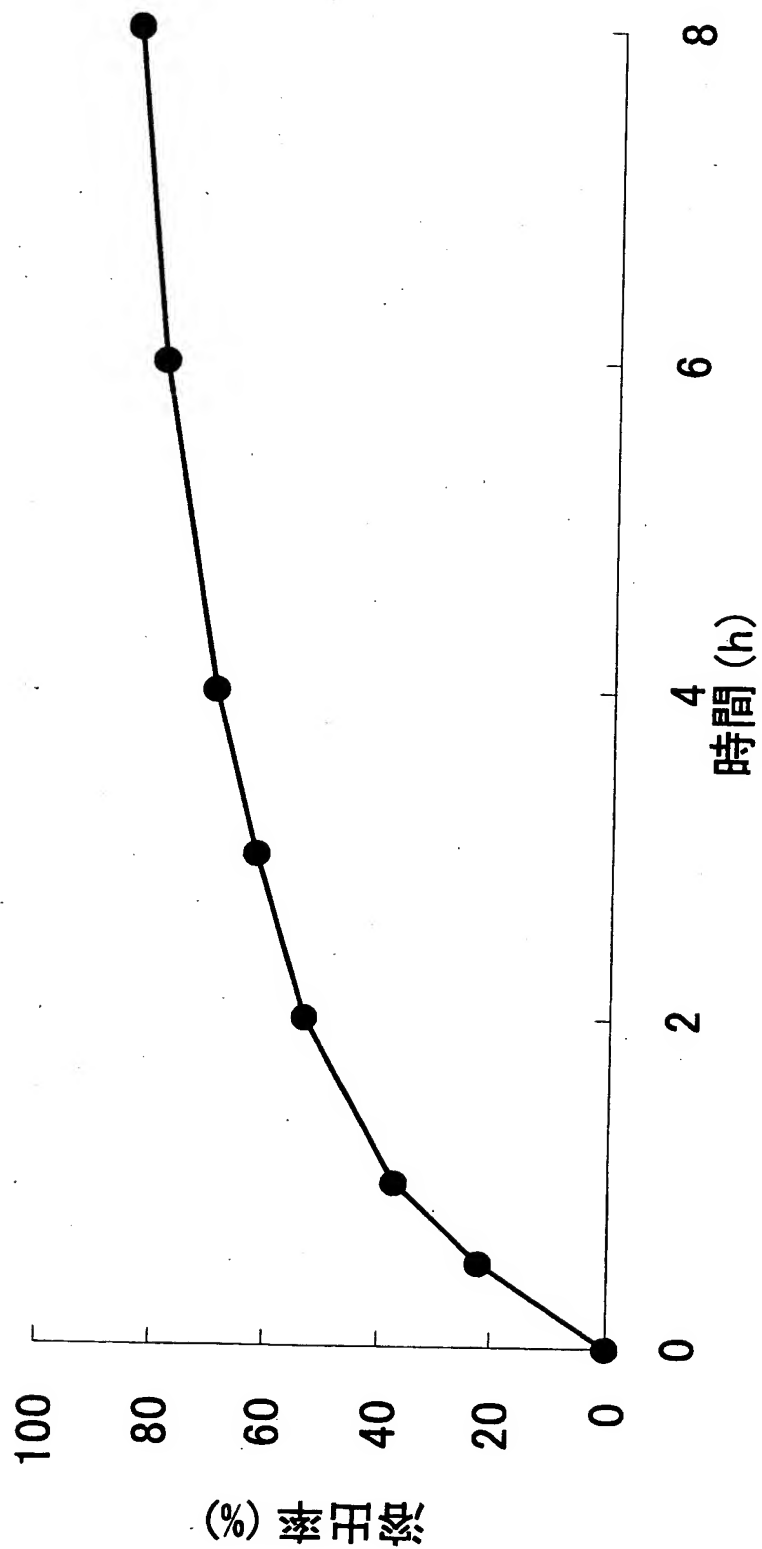


【図 4】

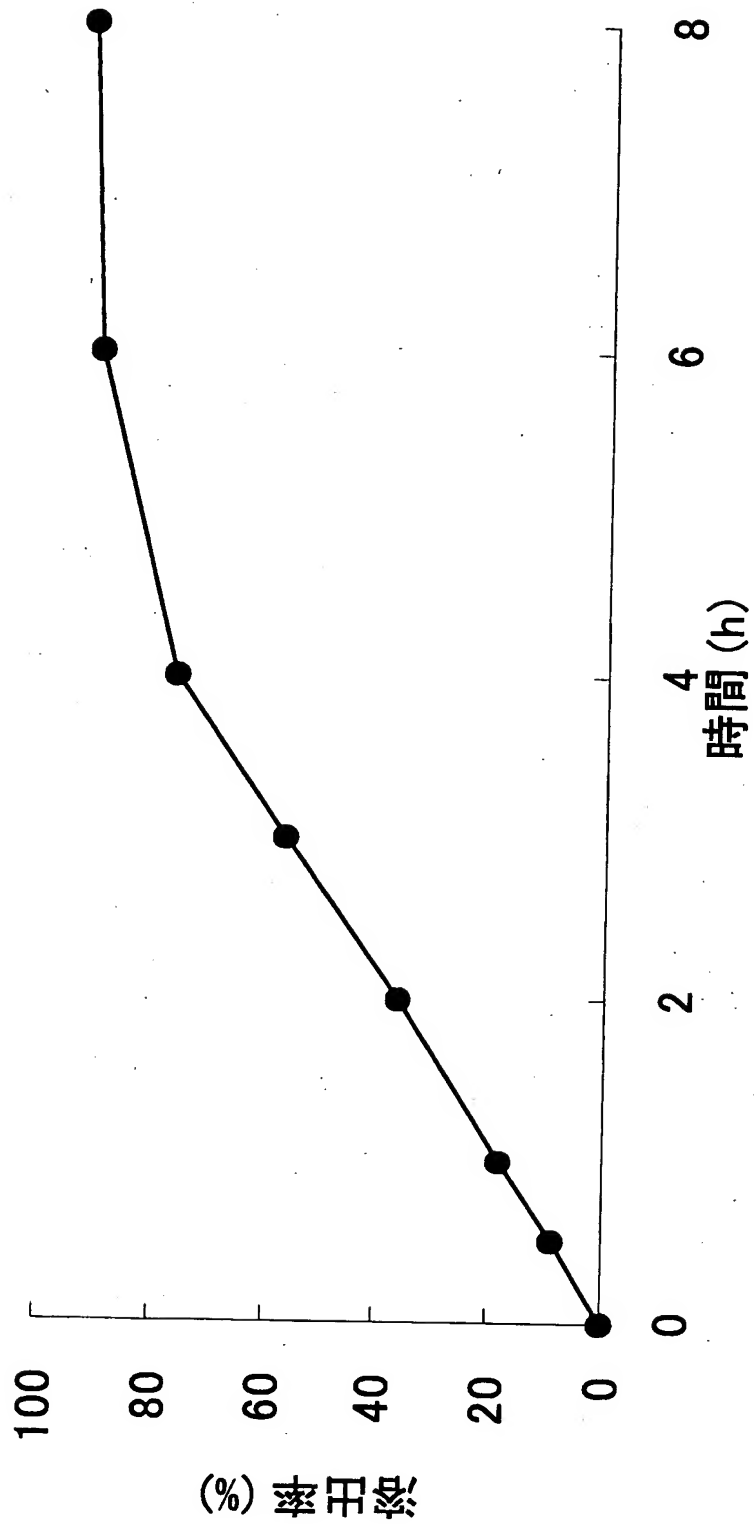




【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水易溶性薬物を有効成分とし、該有効成分を高濃度に含有する含有均一性および安定性に優れ、薬物放出制御に優れた医薬製剤を従来よりも小型化で実現可能な薬物顆粒、それを用いたコーティング顆粒、およびそれらの製造方法、ならびに該薬物顆粒を用いた医薬製剤を提供することである。

【解決手段】 水易溶性薬物の結晶に、該水易溶性薬物の溶液を散布しながら造粒する薬物顆粒の製造方法、およびそれで得られた薬物顆粒、ならびに該薬物顆粒を放出制御被膜剤にてコーティングしてなるコーティング顆粒およびその製造方法、さらには該薬物顆粒を用いた医薬製剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名 住友製薬株式会社